UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808

Monografia

Doença de Kawasaki: análise de casos brasileiros

Franco Leone Pereira Silva

Salvador (Bahia)
2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pela Biblioteca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA

S586

Silva, Franco Leone Pereira

Doença de Kawasaki: análise de casos brasileiros/ Franco Leone Pereira Silva. Salvador, Bahia: FLP, Silva, 2016.

VIII + 36 fls. [quadros. Tab.].

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Professor orientador: José Tavares-Neto

Palavras chaves: 1.Doença de Kawasaki. 2. Etiologia. 3. Aneurisma de artéria coronária. 4. Tratamento. I. Tavares-Neto, José. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 611.1

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808

Monografia

Doença de Kawasaki: análise de casos brasileiros

Franco Leone Pereira Silva

Professor orientador: **José Tavares-Neto**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
2016

Monografia: *Doença de Kawasaki: análise de casos brasileiros*, de **Franco Leone Pereira Silva**.

Professor orientador: **José Tavares-Neto**

COMISSÃO REVISORA:

- **José Tavares-Neto** (Professor orientador e Presidente), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

- **Isabel Cristina Britto Guimarães**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

- **Victor Luiz Correia Nunes**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.

"Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível." (Charlie Chaplin).

Em memória do meu avô **Zeferino Pereira,** por me fazer acreditar nas pessoas “de bem”. Aos meus pais **Carlos** e **Margarete,** por serem estas pessoas.

EQUIPE

- **FRANCO LEONE PEREIRA SILVA**, Acadêmico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade da Bahia (UFBA). Endereço eletrônico: leonefranco007@hotmail.com;

- **JOSÉ TAVARES-NETO**, Professor Livre Docente da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Salvador (Bahia), Brasil.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- Ao meu Professor orientador Doutor José Tavares Carneiro Neto, por todo aprendizado, disponibilidade, paciência e presença constante na realização desse trabalho, além das orientações pertinentes para formação de um profissional diferenciado.
- À Prof.ª Isabel Cristina Britto Guimarães, pelos comentários perspicazes, sobretudo na discussão. Muito obrigado pela célere revisão.
- Ao Prof. Victor Luiz Correia Nunes, pela dedicada revisão de monografia e seus valiosos comentários.
- Aos irmãos Tássio Takeda Pereira Silva e Stephane Yuri Pereira Silva, pelo auxílio na formatação do trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS **2**

I. RESUMO **3**

II. OBJETIVOS **4**

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA **5**

IV. METODOLOGIA **10**
IV.1. Desenho do estudo 10
IV.2. Critérios de seleção 10
IV.3. Fontes de busca 10
IV.4. Aspectos bioéticos 11

V. RESULTADOS **12**
V.1. Inclusão de casos completos e incompletos 12
V.2. Dados bibliométricos 13
V.3. Características demográficas 15
V.4. Quadro clínico predominante 15
V.5. Exames complementares 17
V.6. Exames de Imagem 17
V.7. Diagnóstico diferencial 20
V.8. Tempo de internamento e tratamento 20
V.9. Condição de saída 21
V.10. Comparativo da evolução dos casos 21

VI. DISCUSSÃO **23**

VII. CONCLUSÕES **27**

VIII. SUMMARY **28**

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **29**

X. ANEXOS **32**
- ANEXO I: Ficha de registro de casos 33
- ANEXO II: Publicações Excluídas 36

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

QUADROS

Quadro 1. Casos completos da doença de Kawasaki, selecionados, de acordo com os critérios diagnósticos da *American Heart Association* (AHA). 12

Quadro 2. Casos incompletos da doença de Kawasaki, selecionados, por não observarem os critérios diagnósticos da *American Heart Association* (AHA). 13

Quadro 3. Quadro comparativo do tratamento instituído até a condição de saída dos pacientes. 22

TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos casos de doença de Kawasaki, selecionados na literatura, conforme o ano de publicação. 14

Tabela 2. Procedência das publicações da doença de Kawasaki, segundo a unidade da federação do Brasil. 14

Tabela 3. Sinais e sintomas por ordem de frequência nos casos selecionados. 16

Tabela 4. Exames complementares descritos nos relatos de casos estudados. 19

I. RESUMO

Doença de Kawasaki: análise secundária de dados. A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica, aguda, de etiologia desconhecida que ocorre principalmente em crianças menores que cinco anos, sendo a maior incidência em descendentes asiáticos. Os critérios diagnósticos estabelecidos pela *American Heart Association* (AHA) são febre persistente por mais de cinco dias associada a mais quatro sinais clínicos: alteração nas extremidades, exantema polimorfo, conjuntivite bilateral sem exsudação, alteração nos lábios e cavidade oral, linfoadenopatia cervical, além da exclusão de outras doenças. A complicação mais grave da DK é o aneurisma de artéria coronária. **Objetivo**: descrever características clínicas, epidemiológicas e evolutivas dos pacientes com a doença de Kawasaki que ocorreram no Brasil. **Metodologia**: estudo descritivo com análise secundária de dados na literatura. **Resultados:** foram encontrados apenas 21 relatos de casos no período de 1999 a 2015. Os estados de São Paulo e Rio de Janeiro juntos correspondem a 61% dos casos encontrados, sendo 2000 o ano da moda de ocorrência. A idade variou entre um e cinco anos em 76,2% dos casos, predominando o sexo masculino e em pacientes do grupo racial branco. Dos pacientes apresentados, metade obedeceu aos critérios da AHA. Os sintomas mais comuns apresentados foram: febre, exantema, alteração labial, conjuntivite, linfadenomegalia e língua "em framboesa", sendo que aneurisma de artéria coronária, principal complicação da doença, ocorreu em 28,5% dos pacientes. Anemia, alterações do VHS, PCR e leucograma foram frequentes nesse estudo, além do aumento no número de plaquetas. Escarlatina foi o diagnóstico diferencial mais comumente realizado. **Discussão**: não foi possível associar comorbidades prévias à doença de Kawasaki, e a febre que ocorre em quase todos os pacientes não desaparece com uso de antitérmicos e antibióticos. Os marcadores inflamatórios: VHS associado a PCR podem ser uma ferramenta importante no auxílio precoce do diagnóstico. A infusão precoce de imunoglobulina associada ao uso de ácido acetilsalicílico parece diminuir a formação de aneurisma coronariano, além do tempo de internamento. **Conclusão**: O diagnóstico tem sido realizado tardiamente, mostrando que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, e em tempo hábil, parecem ser a chave para o sucesso no manejo clínico da doença.

Palavras chave**:** 1.Doença de Kawasaki; 2. Revisão de casos relatados; 3. Bibliografia nacional; 4. Sintomas Clínicos; 5. Diagnóstico; 6. Brasil.

II. OBJETIVOS

Principal

Descrever características clínicas, epidemiológicas e evolutivas dos pacientes com a doença de Kawasaki dos casos publicados no Brasil.

Secundários

1) Verificar quais as complicações mais comuns relacionadas com a doença de Kawasaki nos casos descritos;
2) Avaliar as condutas terapêuticas adotadas nos casos clínicos descritos, bem como resultados de exames laboratoriais e de exames de imagem; e
3) Buscar estimar eficácia do tratamento adotado, e analisar evolução desses pacientes com a doença de Kawasaki.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica aguda de etiologia ainda desconhecida. Nos Estados Unidos da América (EUA) e em outros países desenvolvidos, é a principal causa de doença cardíaca adquirida na infância, e em cerca de 80% dos casos ocorre em crianças com menos de cinco anos de idade, sendo a maior incidência em descendentes asiáticos (Castro et al., 2009). A faixa etária de maior incidência da doença é de um a quatro anos de idade, mas é importante ressaltar que doentes menores que um ano e adultos por volta dos 20 anos têm maior chance de apresentar aneurisma de artéria coronária, principal complicação da doença (Noguchi et al.,2013). Ainda que a origem da doença seja desconhecida, a hipótese mais plausível parece ser um agente infeccioso com o agente etiológico, devido à ocorrência de sintomas que desaparecem espontaneamente, sazonalidade, grupo etário mais jovem e disseminação em área geográfica definida (Rowley, 2011). Muitos relatórios publicados implicaram na possibilidade de agentes patogênicos bacterianos e virais envolvidos como retrovírus, Epstein-Barrvírus, Coronavirus, Propionobacterium acnes, estafilococos e estreptococos (Eleftheriou et al., 2012). Paradoxalmente, algumas evidências indicam para a relação entre doença de Kawasaki e doenças alérgicas, dentre essas a rinite alérgica, dermatite atópica e urticária, além do que o efeito cumulativo dessas doenças parece contribuir ainda mais para a incidência da DK (Wei et al., 2014). Dessa forma, a DK deve ser sempre suspeitada em crianças com febre persistente sem uma explicação diagnóstica plausível (Golshevsky et al., 2013).

Em 1967, Tomisaku Kawasaki descreveu a doença como “síndrome mucocutânea linfonodal”, por atingir preferencialmente mucosas, acompanhado de aumento de linfonodos cervicais, sendo o acometimento de artéria coronária relacionado à principal causa de morte por essa doença (Takahashi et al., 2011). Os sinais clínicos da doença incluem febre com duração de pelo menos cinco dias, conjuntivite não purulenta, língua com aspecto de framboesa, eritema e edema de orofaringe, fissuras e eritema labial, eritema e edemas de mãos e pés, exantema escarlatiniforme e linfonodomegalia cervical (Castro et al., 2009).

A febre na DK tem elevado valor preditivo negativo e não responde aos antibióticos e a quimioterápicos conhecidos (Passos et al., 2006). Um relatório mostrou que a longa duração da febre antes do tratamento é um fator que predispõe à lesão cardiovascular (Kuwabara et al., 2015). Os outros achados clínicos como conjuntivite, mucosite, exantema, descamação e linfadenopatia são importantes para compor o critério diagnóstico, apesar do baixo valor preditivo positivo e baixa especificidade se analisados separadamente (Passos et al., 2006). Mas é relevante lembrar as formas incompletas ou atípicas, nas quais os critérios clínicos não são todos preenchidos, fazendo com que a DK muitas vezes só seja constatada após acometimento de artéria coronária (Ferronato et al.,2010). Essa necessidade precoce do diagnóstico é de extrema relevância, sendo que o tratamento precoce diminui de forma significativa o risco de danos nas artérias coronárias (Golshevsky et al., 2013).

A doença de Kawasaki é mais comum no Japão e em descendentes de japoneses. Em 80% dos casos, ocorre em crianças, preferencialmente do sexo masculino, menores de cinco anos, mas podendo ocorrer em qualquer faixa etária. Pacientes com menos de seis meses ou mais de oito anos são encontrados em menor frequência, sendo que nos Estados Unidos a média de idade é de dois anos (Kim, 2006). A ocorrência mais comum da DK em asiáticos estimulou investigações de possível predisposição genética à doença. Foi mostrado polimorfismo do gene ITPKC, regulador negativo da ativação de células T, que provavelmente confere essa susceptibilidade às populações japonesas e aumento do risco de desenvolver anormalidades de artéria coronária. Além do gene ITPKC, estudos identificaram outros genes envolvidos com a DK, como o FCGR2A, CD40, FAM167A-BLK e CASP3. Os fatores genéticos têm sido sugeridos para o enigma da doença e tais estudos são considerados de extrema relevância, ainda que não haja agente etiológico definido para a DK (Onouchi et al., 2007).

A complicação mais grave da DK é a dilatação da artéria coronária e formação de aneurisma. Recentes estudos mostraram que pacientes com complicações cardiovasculares têm elevado nível de enzimas que degradam algumas proteínas de matriz envolvidas na patogênese da lesão. Esses achados são marcantes na busca de inibidores dessas proteínas para prevenção das complicações coronarianas nessa doença (Senzaki, 2005). Os pacientes com anormalidades em artéria coronária podem desenvolver trombose ou estenose associadas aos aneurismas, com risco aumentado

para síndrome coronariana aguda (SCA), morte súbita (MS) e insuficiência cardíaca (IC) (Burns et al.,1996). Estima-se que 20% a 40% dos pacientes não tratados desenvolvem complicação da artéria coronária e cerca de 50% desses regridem dentro de cinco anos. Na maioria, com aneurisma de artéria coronária (em torno de três ou quatro mm de diâmetro), a regressão ocorre em dois anos; e em pacientes com aneurismas gigantes (>8 mm), é improvável a resolução espontânea, podendo esses pacientes desenvolver doença arterial coronária grave, com risco de trombose, infarto agudo do miocárdio e morte. O fato justifica a indicação da realização do ecodopplercardiograma nesses pacientes, tanto no início da doença como entre seis a oito semanas após (Brogan et al., 2002). Alguns trabalhos mostram ainda que dos pacientes mais velhos com aneurisma de artéria coronária, em torno de 22% tiveram DK no passado (Rizk et al., 2015). Leve dilatação de artéria coronária pode ocorrer no 10º dia da febre. Se não tratada precocemente, 25% progridem para verdadeiros aneurismas, sendo que 1% desses desenvolve aneurismas gigantes (maiores que 8 mm), com risco agudo de trombose e em longo prazo de isquemia miocárdica. Além do envolvimento de artéria coronária, crianças podem desenvolver outras complicações cardíacas agudas, incluindo miocardite, disfunção ventricular, regurgitação valvular e derrame pericárdico (Eleftheriou et al., 2012).

Na atualidade, ainda não há método diagnóstico específico para a doença de Kawasaki. No entanto, são utilizados os critérios diagnósticos estabelecidos pela *American Heart Association* (Yu, 2012), que são: a síndrome febril persistente por mais de cinco dias associada com mais quatro dos principais sinais clínicos(alterações nas extremidades, exantema polimorfo, conjuntivite bilateral sem exsudação, alteração nos lábios e cavidade oral, linfadenopatia cervical maior que 1,5 cm de diâmetro), além da exclusão de outras doenças com achados semelhantes (Yu, 2012). Mesmo com o preenchimento completo dos critérios, é frequente a demora no diagnóstico da DK no Brasil. A doença é comumente confundida com amigdalite e escarlatina, sendo esses os diagnósticos prévios com maior frequência, o que faz com que antibióticos sejam utilizados antes ou após a internação. Mesmo assim, o diagnóstico precoce da doença é fundamental ao melhor prognóstico, pois o tratamento na fase aguda reduz o processo inflamatório nas coronárias e previne a trombose (Ferronato et al., 2010).

Os achados laboratoriais envolvem leucocitose com neutrofilia e desvio para esquerda, anemia normocítica e normocrômica, elevação da velocidade de hemossedimentação, aumento da proteína C reativa, trombocitose, aumento moderado de transaminases, hipoalbuminemia, piúria estéril, líquor com pleocitose com predomínio de mononucleares, hiponatremia e líquido sinovial com leucocitose (Castro et al., 2009). O diagnóstico diferencial inclui síndrome do choque tóxico, síndrome da pele escaldada, escarlatina, febre e infecção por adenovírus, enterovírus, sarampo, parvovírus, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, *Mycoplasma pneumoniae* e riquétsias (Brogan et al., 2002). Num estudo prospectivo realizado num hospital universitário da cidade de São Paulo, a escarlatina foi o diagnóstico prévio com maior frequência e o uso de antibióticos estava muito associado ao mesmo no momento da internação, mesmo sem resposta terapêutica (Ferronato et al.,2010).

O atual conhecimento da DK baseia-se ainda em poucos estudos que mostraram eficácia do uso de imunoglobulina venosa (IVIG), juntamente com ácido acetilsalicílico (Rowley & Shulman, 2010). O mecanismo de ação da imunoglobulina permanece desconhecido, porém diminui os riscos de lesão coronariana, enquanto o ácido acetilsalicílico diminui a intensidade da vasculite e promove inibição da agregação plaquetária, sem alterar o risco de dano coronariano (Meissner et al.,2003). Muitas vezes, o tratamento inicial é retardado pela dificuldade diagnóstica da doença ou pelos casos com dados incompletos da DK (Yellen et al., 2010). Um estudo retrospectivo mostrou que o início tardio da IVIG, após o oitavo dia de doença, reduz as chances de sucesso terapêutico, e isso indica que o uso precoce tem associação à prevenção das complicações cardiovasculares (Castro et al., 2009). O ácido acetilsalicílico (AAS) também tem sido um coadjuvante bastante usado. Em altas doses, o ASS tem efeito anti-inflamatório notável, e em baixas doses inibe a agregação plaquetária em crianças com a doença (Castro et al., 2009). Assim, na fase aguda, o ácido acetilsalicílico é usado para potencializar o efeito da IVIG, porém não diminui consideravelmente a frequência de anormalidades coronarianas (Takahashi et al., 2011). Já os corticoides têm sido utilizados para tratar pacientes que não responderam à terapia inicial, embora seus efeitos sobre artéria coronária sejam ainda incertos (Kim, 2006). Por outro lado, ensaios clínicos demonstraram que a adição de corticoides à IVIG é benéfica para a prevenção de aneurismas de artéria coronária (Eleftheriou et al., 2012).

A recorrência da DK é rara e é mais comum em crianças. A apresentação atípica da doença, sua forma incompleta, a curta duração da febre e a redução da resposta ao tratamento com IVIG foram consideradas os fatores de risco para reaparecimento da doença (Kocabas et al., 2014). Embora a DK tenha etiologia desconhecida e patogênese não completamente esclarecida, os dados clínicos e epidemiológicos continuam sendo os únicos indicadores ao diagnóstico precoce da doença (Takahashi et al., 2011). Também, dado epidemiológico significativo é a ascendência asiática, especialmente se japonesa.

No Brasil, há expressivo contingente de origem japonesa e isso justifica estudo analítico para avaliar os casos de DK aqui ocorridos. Por isso o propósito deste estudo, com uso da metodologia da análise secundária de dados, de rever casos publicados originados no Brasil, facilitando maior conhecimento sobre a clínica da DK, suas complicações, dentre outras informações importantes para um diagnóstico precoce e melhor manejo clínico dessa doença.

IV. METODOLOGIA

IV.1. DESENHO DE ESTUDO

Este estudo foi realizado com dados secundários obtidos por meio de revisão sistemática de relatos de casos da doença de Kawasaki ocorridos no Brasil. Esses estudos foram publicados sob a forma de relatos de casos sobre a doença, sendo o período de busca de 1999 a 2015.

IV.2. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

INCLUSÃO

1. Relato de caso publicado no Brasil, entre o período de 1999 a 2015;
2. Publicações escritas não apenas em língua portuguesa, mas que o caso tenha ocorrido no Brasil; e
3. Relatos de casos que obedeceram a critérios da *American Heart Association* (Yu, 2012), além dos casos incompletos da doença.

EXCLUSÃO

1. Relato de caso que não tenha como tema principal a doença de Kawasaki;
2. Casos ocorridos fora do Brasil; e
3. Relato de caso que não possua indicadores de validade: idade do paciente ou descrição de sinais da doença.

IV.3. FONTES DE BUSCA

Foi realizada pesquisa na literatura nacional de relatos de casos ocorridos no Brasil no período de 1999 a 2015. As bases de dados relevantes para o estudo foram encontradas principalmente em http://www.bireme.br e fontes da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS):

- SCIELO (Scientific Eletronic Library Online) - http://www.scielo.org/php/index.php;

- LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) - http://lilacs.bvsalud.org;

- Periódicos CAPES – http://www.periodicos.capes.gov.br.

Além dessas fontes, foram utilizadas outras bases de dados como MedLine, via BIREME (www.bireme.com) e PubMed (www.pubmed.com) para busca de relatos ocorridos no Brasil, publicados em periódicos internacionais e escritos em língua inglesa.

A pesquisa de referência teve como base:

i. Uso de vocabulários técnico-científicos e escritos nas línguas portuguesa ou inglesa;
ii. Estratégia de busca estruturada pelo emprego de operadores booleanos específicos da base de dados;
iii. Busca estruturada com uso de termos análogos, segundo os descritores, nos dois idiomas considerados, tais como em língua inglesa ou correspondentes em língua portuguesa: *"kawasaki disease", "coronary aneurysm of kawasaki", "pathogenesis of kawasaki", treatament of kawasaki", "kawasaki and brazil", "kawasaki and child", "kawasaki andcase report"*.

IV.4. ASPECTOS BIOÉTICOS

Para este tipo de estudo não há necessidade de análise por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo o regramento estabelecido na Resolução n° 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

V. RESULTADOS

V.1. INCLUSÃO DE CASOS COMPLETOS E INCOMPLETOS

No período de 1999 a 2015, foram encontrados 21casos de pacientes com diagnóstico da doença de Kawasaki (DK), publicados em 17 artigos ou outros tipos de produção científica, sendo que alguns artigos continham mais de um caso (**Quadros 1** e **2**). Do total de casos encontrados (n=21), dez não observavam os critérios da *American Heart Association* (AHA) (Yu, 2012), enquanto os outros 11(onze) foram diagnosticados de acordo com esses critérios. As referências com relatos de casos completo se incompletos da DK, e respectivas justificativas, estão descritas nos **Quadros 1** e **2**, respectivamente. Em outra parte, adiante, serão descritos outros sintomas e sinais apresentados pelos casos selecionados, os quais não fazem parte dos critérios diagnósticos da *American Heart Association*. No **ANEXO II**, foram listadas as outras referências pré-selecionadas e posteriormente excluídas, publicadas no período de 1999 a 2015, porque não observaram os critérios de inclusão deste estudo.

QUADRO 1. Casos completos da doença de Kawasaki, selecionados, de acordo com os critérios diagnósticos da *American Heart Association*(AHA).

Referência: Autor [es](ano)	**Critérios diagnósticos**
Carvalho et al. (2005)	Febre persistente por mais de 5 dias + quatro outros critérios
Daut et al. (2000)	Caso 3: Febre persistente por mais de 5 dias + quatro outros critérios
Magalhães et al. (1999)	Febre persistente por mais de 5 dias + quatro outros critérios
Moraes et al. (2004)	Febre persistente por mais de 5 dias + quatro outros critérios
Pasqualoto et al. (2009)	Febre persistente por mais de 5 dias + quatro outros critérios
Silva et al. (2002)	Febre persistente por mais de 5 dias + quatro outros critérios
Silva et al. (2004)	Febre persistente por mais de 5 dias + quatro outros critérios
Teixeira (2012)	Febre persistente por mais de 5 dias + quatro outros critérios
Tomikawa et al. (2003)	Febre persistente por mais de 5 dias + quatro outros critérios
Ulhôa et al. (2013)	Caso 9: Febre persistente por mais de 5 dias + quatro outros critérios
Rossi et al. (2014)	Febre persistente por mais de 5 dias + quatro outros critérios

QUADRO 2. Casos incompletos da doença de Kawasaki, selecionados, por não observarem os critérios diagnósticos da *American Heart Association* (AHA).

Referência: Autor [es] (ano)	**Critérios diagnósticos**
Atik (2006)	Febre sem registro da duração (em número de dias) + três dos outros critérios
Atik et al. (2003)	Febre sem registro da duração (em número de dias) + quatro dos outros critérios
Azevedo et al. (2006)	Caso 1: Febre por mais de 5 dias, mas com apenas três dos outros critérios Caso 2: Febre por mais de 5 dias, mas com apenas três dos outros critérios
Daut et al. (2000)	Caso 1: Não foi registrado febre, e com quatro dos outros critérios
	Caso 2: Febre sem registro da duração (em número de dias) + quatro dos outros critérios
	Caso 4: Febre sem registro da duração (em número de dias) + quatro dos outros critérios
	Caso 5: Febre sem registro da duração (em número de dias) + quatro dos outros critérios
Esposito et al. (2005)	Febre sem registro da duração (em número de dias) + quatro outros critérios
Hallake et al. (2011)	Febre sem registro da duração (em número de dias) + com apenas mais um sintoma dos critérios

V.2. DADOS BIBLIOMÉTRICOS

Dos 21casos incluídos nesse estudo, a moda (23,8%) do ano de publicação ocorreu no ano de 2000 (**Tabela1**), mas no mesmo período de 1999 a 2015 em alguns anos (2001, 2007, 2008, 2010 e 2015) não foram encontradas publicações. Em uma mesma publicação (Daut et al., 2000) foram relatados cinco casos(4 desses com critérios incompletos), e em outra publicação dois casos (Azevedo et al.,2006). Portanto, as outras quatorze publicações descreviam apenas um (1) de caso cada.

As procedências dos 21casos são mostradas na **Tabela 2**, e em só uma publicação não houve esse registro (Hallake et al., 2011), sendo aproximadamente um terço (38%) dos casos procedente do Estado de São Paulo; e só um (1) caso da região Nordeste (Estado da Bahia).

Todos os casos aqui descritos foram encontrados em revistas nacionais, não sendo encontrados relatos em revistas internacionais, embora dois desses casos tenham sido escritos em língua inglesa (Atik et al., 2003; Azevedo et al., 2006).

TABELA 1. Distribuição dos casos de doença de Kawasaki, selecionados na literatura, conforme o ano de publicação.

ANO DA PUBLICAÇÃO	n casos (%)
1999	1 (4,8)
2000	5 (23,8)
2001	0
2002	1 (4,8)
2003	2 (9,5)
2004	2 (9,5)
2005	2 (9,5)
2006	3 (14,3)
2007	0
2008	0
2009	1 (4,8)
2010	0
2011	1 (4,8)
2012	1 (4,8)
2013	1 (4,8)
2014	1 (4,8)
2015	0
TOTAL	21 (100)

TABELA 2. Procedência das publicações da doença de Kawasaki, segundo a unidade da federação do Brasil.

PROCEDÊNCIA	N casos (%)
São Paulo	8 (38,1)
Rio de Janeiro	5 (23,8)
Minas Gerais	3 (14,3)
Goiás	1 (4,8)
Mato Grosso	1 (4,8)
Bahia	1 (4,8)
Rio Grande do Sul	1 (4,8)
Não informado	1 (4,8)
TOTAL	21 (100)

V.3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

IDADE

Nos 21 casos selecionados, a idade variou de <1 ano a oito anos. Dezesseis pacientes (76,2%) tinham idades entre um e cinco anos de idade, sendo a moda cinco anos (23,8%).

SEXO

Em três casos não houve registro na publicação. Nos 18 casos com registro do sexo, a maioria (n=11; 52,4%) era do masculino; e sete (33,3%) do sexo feminino.

GRUPO RACIAL

Em quase metade dos casos (n=9; 42,85%), não houve esse registro na publicação. Nos outros 12 casos com registro, oito (38,1%) casos foram classificados como do grupo racial branco e os outros quatro (19%) como mulatos ou pardos. Portanto, não houve relato de casos do grupo racial de ascendência oriental ou japonesa.

V.4. QUADRO CLÍNICO PREDOMINANTE

Na maioria dos casos (n=13; 61,9%) não houve relato ou registro de alguma prévia doença na publicação. Naqueles com essa informação (n=8), em apenas um caso (12,5%) houve relato de prévia pneumonia; enquanto nos outros sete casos (87,5%) havia registro de não terem apresentado nenhuma morbidade antes do diagnóstico da doença de Kawasaki.

As principais manifestações clínicas relatadas foram: febre, exantema polimorfo, alteração labial, conjuntivite bilateral (sem exsudação), linfadenomegalia, edema de mãos e pés, hiperemia na orofaringe, língua em framboesa, irritabilidade e artralgia(s), dentre outros. Quase todos os pacientes (n=20; 95,2%) apresentaram febre, seguida pelo exantema polimorfo (85,7%) e conjuntivite (71,4%). Na **Tabela 3** são descritas as manifestações e os achados clínicos dos 21 casos com essas informações. Em 13 casos (61,9%), dos 21 estudados, houve a descrição da duração da síndrome febril, e 11 casos com oito ou mais dias (limite entre 5 e 15 dias).

TABELA 3. Sinais e sintomas apresentados por ordem de frequência nos relatos de casos.

QUADRO CLÍNICO	NÚMERO DE RELATOS (%)
Febre	20 (95,2)
Exantema polimorfo	18 (85,7)
Conjuntivite	15 (71,4)
Edema de mãos ou pés	13 (61,9)
Ressecamento ou hiperemia labial	12 (57,1)
Linfadenomegalia	10 (47,6)
Língua “em framboesa”	7 (33,3)
Descamação de mãos, pés e/ou períneo	6 (28,5)
Irritabilidade	6(28,5)
Hiperemia na orofaringe	5(23,8)
Artralgia(s)	5(23,8)

Em relação apenas aos relatos de casos completos de DK, apresentados no **Quadro 1**, foi possível verificar febre em 100% (n=11) desses. Somente um (1) caso, Daut et al.(2000), não apresentou exantema polimorfo, correspondendo este sintoma a 90,9% (n=10). A conjuntivite foi descrita em 81,8% (n=9) dos casos completos – não relatada por Silva et al. (2004) e Carvalho et al. (2005). Com essa mesma frequência (n=9; 81,8%), foram descritos relatos de edema de mãos e/ou pés e ressecamento ou hiperemia labial - Moraes et al. (2004) não relataram nenhum desses dois sintomas; Tomikawa et al. (2003) não descreveram edema; e Silva et al. (2002) não citaram ressecamento ou hiperemia labial. A linfadenomegalia foi observada em metade dos casos (n=6), nas publicações de Magalhães et al. (1999); Moraes et al. (2004); Silva et al. (2004); Carvalho et al. (2005); Ulhôa et al. (2013); e Rossi et al. (2014). A irritabilidade do paciente constava em 36,3% (n=4) casos descritos (Magalhães et al.,1999; Silva et al., 2002; Tomikawa et al., 2003; e Moraes et al.,2004). Também menos da metade (n=4; 36,3%) tinha hiperemia de orofaringe (Magalhães et al., 1999; Tomikawa et al., 2003; Pasqualoto et al., 2009; e Ulhôa et al., 2013) ou descamação (em mãos, pés e/ou períneo) (Magalhães et al., 1999; Daut et al., 2000; Silva et al., 2002; Moraes et al., 2004; e Rossi et al.; 2014). A língua “em framboesa” só foi descrita em três casos (Moraes et al., 2004; Pasqualoto et al., 2009; e Ulhôa et al., 2013). Com ainda menor frequência (18,1%;n=2), foram descritas mialgias (Carvalho et al., 2005; e Pasqualoto et al., 2009) e artralgias (Daut et al., 2000; e Silva et al., 2002).

V.5. EXAMES COMPLEMENTARES

Como mostra a **Tabela 4**, mais de um terço dos relatos de casos (n=10; 47,6%) apresentou hemoglobina abaixo do valor do limite inferior normal. Houve também alteração de hematócrito e VHS, em 23,8% e 57,1% dos casos respectivamente. A proteína C reativa também sofreu alterações em 47,6% dos casos. Onze pacientes (n=11; 52,3%) apresentaram leucometria acima dos valores normais, sendo relatado sem apenas dois pacientes com leucometria normal. Houve aumento nos bastões em apenas dois casos (9,5%), linfopenia em quatro (19%) e eosinofilia também em quatro pacientes (19%). Ocorreu aumento do número de plaquetas em um terço dos pacientes (n=7; 33,3%), e apenas um apresentou plaquetas abaixo dos valores normais, sendo que nos demais casos não foram relatados os valores desse exame. Dois pacientes apresentaram aumento de aspartatoaminotransferase, e outros dois da alaninaaminotransferase, não sendo investigadas essas enzimas na maioria dos casos (n=18; 85,7%). Não houve relato de alteração na globulina sérica; e o tempo de protrombina estava alterado em apenas um paciente, não sendo relatado o resultado dos outros casos.

V.6. EXAMES DE IMAGEM

RADIOGRAFIA DO TÓRAX

Dos 21 casos estudados, foi realizada a radiografia do tórax em aproximadamente um quarto dos pacientes (n=5; 23,8%), dentre os quais quatro apresentaram resultado normal. Um paciente apresentou congestão peri-hilar como alteração, e no restante dos casos não foi relatado o resultado desse exame.

ECOCARDIOGRAMA E ANGIOGRAFIA

Quase dois terços dos casos (n=15; 71,4%), foram submetidos ao ecocardiograma para investigação de complicações; e desses 23,8% (n=5) apresentaram alterações ecocardiográficas (aneurisma de artéria coronária); os outros dez casos com esse exame tiveram resultado normal. Os outros seis casos não tiveram registro de investigação pelo ecocardiograma, mas um deles apresentou aneurisma de artéria coronária, investigado pela angiografia, sendo que nos outros cinco casos restantes não foram relatados essa complicação. Os seis pacientes que tiveram aneurisma de artéria

TABELA 4. Exames complementares descritos nos relatos de casos estudados.

Exames Complementares	**Valores (limites)**	**Nº de Casos (%)** [(A)]
Hemoglobina (g/dL)	<11,5	10 (47,6)
	11,5 ├─┤ 13,5	1(4,76)
Hematócrito (%)	<34	5 (23,8)
	34 ├─┤ 40	1 (4,76)
VHS (em mm, na 1ª hora)	3 ├─┤ 13	0
	>13	12 (57,1)
Proteína C reativa (mg/L)	≥10	10 (47,6)
Leucometria ($x10^3/mm^3$)	4 ├─┤ 10	2 (9,5)
	>10	11 (52,3)
• Bastões (%)	0 ├─┤ 5	4 (19)
	>5	2 (9,5)
• Neutrófilos (%)	40 ├─┤ 80	7 (33,3)
	>80	0
• Linfócitos (%)	<20	4 (19)
	20 ├─┤ 45	3 (1,4)
	>45	0
• Monócitos (%)	<2	2 (9,5)
	2 ├─┤ 10	5 (23,8)
	>10	0
• Eosinófilos (%)	1 ├─┤ 6	4 (19)
• Basófilos (%)	0 ├─┤ 2	2 (9,5)
	>2	2 (9,5)
Plaquetas ($x\ 10^3/mm^3$)	<140	1 (4,8)
	140 ├─┤ 450	5 (23,8)
	>450	7 (33,3)
Aspartatoaminotransferase, AST (U/L)	<16	1 (4,8)
	16 ├─┤ 57	2 (9,5)
	>57	2 (9,5)
Alaninaaminotransferase, ALT (U/L)	<19	2 (9,5)
	19 ├─┤ 59	0
	>59	2 (9,5)
Albumina sérica (g/dL)	<2,9	1 (4,8)
	2,9 ├─┤ 4,7	1 (4,8)
	>4,7	0
Globulina sérica (g/dL)	<1,7	0
	1,7 ├─┤ 3,5	2 (9,5)
	>3,5	0
Tempo protrombina (em segundos)	<14	0
	≥14	1 (4,8)

[(A)] Os valores percentuais foram extraídos do total de casos (n=21).

coronária apresentaram febre persistente, quatro deles persistindo por mais de oito a dez dias.

EXAME GRÁFICO: ELETROCARDIOGRAMA

Quase um quarto dos casos (n=5; 23,8%), foi submetido ao exame eletrocardiográfico, dentre os quais foi possível observar bloqueio de primeiro grau e arritmia sinusal em um (1) mesmo paciente, e isquemia em outro. Os outros três (3) pacientes investigados apresentaram resultados normais, e nos demais casos não foi relatado o pedido desse exame durante investigação da doença.

V.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Houve registros de diagnósticos diferenciais em sete dos casos (33,3%); dentre esses, quatro (4) com escarlatina; um (1) com gripe; um (1) com quadro séptico; e um (1) com linfadenite cervical. Nos demais casos (n=14; 66,6%) não foram registrados o(s) diagnóstico(s) diferencial(is) principal(is) aplicado(s).

V.8. TEMPO DE INTERNAMENTO E TRATAMENTO

Em apenas um (1) paciente não houve relato do tratamento instituído. Mais da metade (n=14 pacientes; 66,6%) recebeu a associação de imunoglobulina (IVIG) e ácido acetilsalicílico. O uso isolado de IVIG foi verificado em apenas dois (2) casos, e quatro (4) pacientes (19%) receberam o uso isolado de ácido acetilsalicílico. Entre aqueles com (n=6) ou sem aneurisma (n=10), o uso de IVIG + ácido acetilsalicílico foi descrito respectivamente em cinco (5) e oito (8) casos, e nesses, tais medicações foram utilizadas antes do 8º dia da doença respectivamente em nenhum (0) e cinco (5) casos. Em nenhum dos 21 casos foi prescrito corticoterapia, venosa ou oral.

Nos onze (11) casos com relato do tempo de internamento, a média foi de dez (10) dias, com variação de quatro a 21 dias; e entre esses (n=11), dez (10) foram tratados com a associação de imunoglobulina e ácido acetilsalicílico, e o outro caso com apenas ácido acetilsalicílico.

Nos outros casos (n=9) sem registro do tempo internamento, três (3) foram tratados com associação de imunoglobulina e ácido acetilsalicílico; outros três (3) com uso isolado de ácido acetilsalicílico; dois (2) casos com imunoglobulina; e o outro (n=1) caso não foi descrito o tratamento instituído.

Nos quatro pacientes (19%) tratados inicialmente com antitérmicos ou antibióticos (ou ambos), não houve melhora da síndrome febril.

Quanto à estação do ano de ocorrência de caso, por falta de dados não foi possível fazer essa descrição temporal.

V.9. CONDIÇÃO DE SAÍDA

Dos relatos de casos estudados (n=21), não houve relato de óbito. Treze (13) pacientes obtiveram a alta após tratamento instituído, não sendo relatado nos outros casos (n=8; 38%) a condição final dos mesmos. Nos artigos não foi possível verificar o tempo de acompanhamento dos casos e o desfecho final dos mesmos, por conta da precariedade de informações dos registros.

V.10. COMPARATIVO DA EVOLUÇÃO DOS CASOS

No conjunto dos casos (n=21), em relação ao tratamento adotado, quatorze (n=14; 66,6%) foram tratados com imunoglobulina (IVIG) associada ao ácido acetilsalicílico - onze (11) obtiveram boa resposta ao tratamento, evoluindo rapidamente para melhora do quadro clínico; e dos outros três (3) casos não houve relato da evolução (Atik, 2006; Moraes et al., 2004; e de um dos casos de Daut et al., 2000). Durante o acompanhamento ambulatorial, seis (6) casos usaram ácido acetilsalicílico para prevenção de trombose, entre esses três (3) com aneurisma (n=6).

Dos treze (13) casos com alta médica relatada, dez (10) foram tratados com a associação de imunoglobulina e ácido acetilsalicílico, e outros três (3) tratados apenas com ácido acetilsalicílico. Em relação aos quatro (4) pacientes que usaram apenas ácido acetilsalicílico como tratamento: um (1) obteve melhora rápida (Magalhães et al. (1999); um (1) paciente não teve resposta satisfatória do quadro clínico (Atik et al.,

2003); e os outros dois (2) casos não foram relatados se houve ou não melhora (dois casos de Daut et al., 2000). No **Quadro 3**, foram resumidos os casos descritos quanto ao tratamento e situação clínica, tempo de internação, a condição de saída de cada caso e a respectiva publicação.

QUADRO 3. Quadro comparativo do tratamento instituído até condição de saída dos 21 casos selecionados de doença de Kawasaki.

AUTOR(es) (ANO)	TRATAMENTOINSTITUÍDO	MELHORA DO QUADRO CLÍNICO	TEMPO DE INTERNAÇÃO (em dias)	CONDIÇÃO DE SAÍDA
Daut et al. (2000)	AAS[(a)]	Não relatado	Não relatado	Alta
	IVIG[(b)]	Não relatado	Não relatado	Não relatado
	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	Não relatado	7	Não relatado
	AAS[(a)]	Não relatado	Não relatado	Não relatado
	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	SIM	8	Alta
Magalhães et al. (1999)	AAS[(a)]	SIM	10	Alta
Silva et al. (2002)	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	SIM	4	Não relatado
Atik et al. (2003)	AAS[(a)]	Não	Não relatado	Alta
Tomikawa et al. (2003)	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	SIM	21	Alta
Moraes et al. (2004)	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	Não relatado	5	Alta
Silva et al. (2004)	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	SIM	9	Alta
Carvalho et al. (2005)	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	SIM	9	Alta
Esposito et al. (2005)	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	SIM	7	Alta
Azevedo et al. (2006)	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	SIM	Não relatado	Não relatado
	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	SIM	Não relatado	Alta
Atik (2006)	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	Não relatado	Não relatado	Alta
Pasqualoto et al. (2009)	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	SIM	11	Alta
Hallake et al. (2011)	IVIG[(b)]	Não relatado	Não relatado	Não relatado
Teixeira (2012)	IVIG[(b)] + AAS[(a)]	SIM	15	Não relatado
Ulhôa et al. (2013)	Não relatado	Não relatado	Não relatado	Não relatado
Rossi et al. (2014)	IVIG[(b)] AAS[(a)]	SIM	Não relatado	Alta

[(a)]AAS, ácido acetilsalicílico; [(b)] IVIG, imunoglobulina.

VI. DISCUSSÃO

O presente trabalho mostra que a maioria dos pacientes com a doença é de crianças menores que cinco anos de idade, assim como na maioria dos estudos (Castro et al., 2009). Além do ponto de vista epidemiológico, a idade é uma variável marcante também para avaliar prognóstico dos pacientes, sendo que os extremos de idade (menor que um ano e maior que 20 anos) parecem contribuir ainda mais para anomalias da artéria coronária (Noguchi et al.,2013). Essa relação não foi possível ser verificada no presente estudo, visto que a maior idade era de oito anos; e 76,2% dos pacientes estudados apresentaram idade entre um e cinco anos, além da incompletude de informações dos relatos de casos.

Os resultados deste estudo também mostraram predomínio do sexo masculino sobre o feminino na proporção de 1,5 meninos para cada menina, o que também já foi verificado em estudos anteriores (Burns et al., 2000).

Além disso, predominou (38,1%) o grupo racial branco nos casos com esse registro (8/21), e de nenhum caso houve informação de ter ascendência japonesa, a qual é frequentemente descrita na literatura (Kim 2006) - essa observação deste estudo, se verdadeira, evidencia a ocorrência de casos no Brasil não relacionados à origem asiática. Não obstante, a maioria dos casos (61%) procede da região Sudeste do País (São Paulo ou Rio de Janeiro), onde predomina o contingente de pessoas descendentes de pessoas do Japão.

A febre foi o sinal clínico mais descrito em quase100% dos pacientes (95,2%), coerente, portanto, com o relatado na literatura (Tincopa-Wong, 2000).

A conjuntivite, o exantema, a linfadenomegalia, o edema e as alterações labiais (ressecamento e hiperemia), foram também bastante prevalentes nos casos revistos (n=21) neste estudo, os quais estão de acordo com os critérios da *American Heart Association* (AHA) (Yu, 2012), bem como acorda com a literatura a maior frequência nesses casos de anemia, leucocitose, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), aumento da proteína C reativa (PCR) e trombocitose (Rozo et al., 2004).

A acentuada presença (57,1%) do aumento da VHS parece ser alerta clínico relevante nos casos estudados, embora essa possa estar alterada pelo uso de imunoglobulina (Silva, 2006). Contudo, a VHS mesmo sendo de baixo custo, de fácil execução e de boa sensibilidade, a PCR tem a vantagem por não sofrer efeito da terapêutica coma imunoglobulina (IVIG) (Silva, 2006). Portanto, em caso suspeito de doença de Kawasaki, é recomendável a pesquisa clínica de dois ou mais marcadores de inflamação.

O conjunto dos resultados do hemograma também indica a existência de possível foco infeccioso, mas esses juntamente com o quadro clínico levantam, muitas vezes, a suspeita de escarlatina (em 19,4% dos casos estudados), até por ser agravo mais frequente e também mais conhecida pelos médicos assistentes. Também a escarlatina, é habitualmente citada na literatura como a doença que mais se confunde com a doença de Kawasaki (Golshevsky et al., 2013).

Dos 21 casos estudados quase um terço (28,5%) houve a comprovação de aneurisma de artéria coronária, em acordo também ao descrito na literatura (Roweley 2011), os quais têm pior prognóstico. Contudo entre esses casos estudados não houve óbito, decorrente de morte súbita ou por outra complicação cardíaca, confirmando assim que a taxa de mortalidade é menor que 1% (Holman et al., 2003).

Eleftheriou et al. (2012) destacaram que a febre persistente, por mais de oito dias, é forte preditor clínico do aumento de chance de desenvolvimento de aneurisma(s) de artéria coronária, a qual foi descrita em quatro (66,6%) dos seis casos deste estudo com esse achado nas coronárias. Todavia, muitos (n=5) dos casos, deste estudo, os respectivos relatos foram omissos quanto a essa complicação da doença de Kawasaki.

Foi possível também verificar neste no estudo que os casos ocorridos no Brasil não obtiveram melhora com o uso de antitérmicos e antibióticos, o que também foi observado em outros trabalhos (Kontoupoulou et al., 2015).

Embora alguns estudos mostrem eficácia da corticoterapia, concomitante ao uso da imunoglobulina (IVIG), com vistas à prevenção de complicações coronarianas, como

descreveram Eleftheriou et al. (2012), para nenhum dos casos brasileiros revistos essa terapêutica foi prescrita ou descrita.

Os relatos de casos estudados não mostram melhora clínica imediata com o uso isolado do ácido acetilsalicílico, ou mesmo da febre. Nos casos analisados, quatro pacientes (19%) foram tratados inicialmente com antitérmicos ou antibióticos (ou ambos), sem a melhora do quadro febril, mostrando assim ineficácia destas medicações para tratamento da DK, assim como tem mostrado outros estudos (Passos et al., 2006).

No entanto, essa resposta clínica é mais associada quando aquele anti-inflamatório é ofertado concomitante a gamaglobulina, além de estar associada à prevenção das complicações cardíacas e do menor tempo de permanência hospitalar (Silva, 2006). Neste estudo, dois terços dos casos (66,6%) usaram essa associação terapêutica (gamaglobulina + ácido acetilsalicílico), e essa foi descrita pelos autores, dos artigos selecionados neste estudo, como marcadamente determinante pela melhora dos pacientes observados.

O bom prognóstico pelo uso da gamaglobulina é diretamente relacionado ao precoce tratamento, especialmente se administrada nos primeiros oito dias da doença (Castro et al., 2009). Neste estudo, dezesseis (16) casos usaram gamaglobulina nesse período da doença e entre esses, cinco (5) tiveram aneurisma de artéria coronária, sendo que o outro caso com essa complicação utilizou apenas o AAS como terapia. Ainda assim, por falta de dados, não foi possível relacionar desfecho clínico de dois casos que utilizaram apenas IVIG no tratamento da doença.

Os pacientes que utilizaram a combinação de IVIG + AAS, deste estudo, tiveram média de tempo de internação em torno de nove dias, com limites de quatro a 21 dias. Todavia, não foi possível avaliar o tempo de internação dos que utilizaram isoladamente ácido acetilsalicílico ou IVIG. O início precoce, principalmente da associação de ácido acetilsalicílico e IVIG, parece ser determinante para o sucesso no tratamento da DK (Silva, 2006). Assim, os resultados do presente estudo chamam atenção para a importância do diagnóstico precoce, da terapêutica combinada (IVIG + ácido acetilsalicílico) em tempo hábil, evitando-se ao máximo a persistência da febre por mais de oito dias. Dois oito (8) casos que utilizaram IVIG + AAS num período de tempo

menor que oito dias, cinco (5) desses (62,5%) não desenvolveram aneurisma de artéria coronária. Embora cinco (5) casos (dos seis) com aneurisma fizeram uso IVIG + AAS, todos eles utilizaram essa terapêutica num período de tempo bem superior a oito dias. Além disso, os relatos de casos mostraram a necessidade de acompanhamento ambulatorial com uso de ácido acetilsalicílico; e esse acompanhamento é de extrema relevância para prevenção de complicações cardíacas (Moore et al., 2014).

A principal limitação deste estudo foram os escassos relatos de casos existentes (n=21), no período do estudo, e também as informações superficiais nos artigos publicados, o que dificultou a tentativa de analisar de forma mais detalhada o acompanhamento ambulatorial, até para avaliar o percentual de casos com recidivas da doença. Esse pequeno número de casos (n=21), no período estudado, pode ser decorrente da baixa incidência da doença de Kawasaki no Brasil ou por conta de algum viés de publicação, pela falta ou a presença de complicação coronariana no caso avaliado.

VII. CONCLUSÕES

1. São pobres os relatos de casos brasileiros da doença de Kawasaki, e só metade dos casos observou os critérios da AHA;

2. A doença foi mais frequente em crianças, entre um e cinco anos de idade; do sexo masculino; e do grupo racial branco, mas não foi possível associar antecedentes patológicos com a doença de Kawasaki;

3. As manifestações clínicas da doença foram compatíveis com os estudos em geral, sendo a febre o sintoma mais frequente e mais marcante no curso clínico da doença. A irritabilidade foi também queixa frequente, não sendo comumente relatado em outros estudos;

4. O aneurisma de artéria coronária foi observado em um terço dos casos estudados;

5. Não foi possível avaliar o percentual de recidivas, em razão das escassas descrições do acompanhamento dos casos estudados neste estudo; e

6. O ácido acetilsalicílico quando associado a imunoglobulina mostrou eficácia no tratamento, pela melhora do quadro clínico e menor tempo de internação.

VIII. SUMMARY

Kawasaki disease: secondary data analysis. Kawasaki disease (DK) is a systemic acute vasculitis, of unknown etiology that occurs mostly in children under five years old, with the highest incidence in Asian descent. The diagnostic criteria established by *American Heart Association* are persistent fever for more than five days associated with four clinical signs: changes in the end, polymorphous rash, conjunctivitis without exudate, changes in lips and oral cavity, cervical lymphadenopathy, beyond the exclusion of other diseases. The most serious complication of Kawasaki disease is coronary artery aneurysm. **Objective**: describe epidemiological, clinical features and outcome of patients with Kawasaki disease that have occurred in Brazil. **Methodology**: descriptive study with secondary analysis of data in the literature. **Results:** only 21 case reports were found from 1999 to 2015. The states of São Paulo and Rio de Janeiro together account for 61% of cases found, and in 2000 the occurrence of fashion year. Age ranged between one and five years in 76.2% of cases, mainly in males and the White patients. Among the presented patients, half followed the AHA criteria. The most common symptoms presented were fever, rash, lip alteration, conjunctivitis, lymphadenopathy and strawberry tongue, and coronary artery aneurysm, major complication of the disease occurred in 35% of patients. Anemia, VHS changes, CRP and WBC were frequent in this study, in addition to the increase in the number of platelets. Scarlet Fevers was the differential diagnosis most commonly perfomed. **Discussion**: was not associated comorbidities Kawasaki disease and fever that occurs in almost all patients does not disappear with the use of antibiotics and antipyretic. Inflammatory markers: VHS associated with PCR can be an important tool in early diagnosis aid. Early infusion of IVIG associated with the use of aspirin appears to reduce the formation of coronary aneurysm, beyond the hospital stay. **Conclusion**: The diagnosis has been performed later, showing that early diagnosis and proper treatment, and in time, seem to be the key to success in the clinical management of the disease.

Key words**:** 1.Kawasaki disease; 2. Revision reported cases; 3. National Bibliography; 4. Clinical Symptoms; 5. Diagnostic; 6. Brazil.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ávila LF, Castela S, Siqueira MH, Rua F, Foronda A, Rochitte CE, *et al*. O Uso da Tomografia Computadorizada Multicorte na Avaliação das Artérias Coronárias na Doença de Kawasaki. Rev Port Cardiol 2004; 24(4): 625-629.

2. Brogan PA, Bose A, Brugner D, Shinadia D, Tulloh R, Michie C, *et al*. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. Arch Dis Child 2002; 86: 286-290.

3. Burns J, Shike H, Gordon J, Malhotra A, Shoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 253-257.

4. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, *et al*. Kawasaki disease: A brief history. Pediatrics 2000; 106(2): 1-8.

5. Castro PA, Urbano LMF, Costa IMC. Doença de Kawasaki. An Bras Dermatol 2009; 84(4): 317-31.

6. Costa PSS, Sakane TP, Marques HHS, Foronda A, Atik E, Grisi SJFE. Pediatria [São Paulo] 2000; 22(1): 21-28.

7. Dinkhuysen JJ, Nogueira AS, Zarete JV, Neto DS, Soria TLP. Revascularização Cirúrgica Miocárdica (RCM) na presença de Aneurismas Coronarianos. Arq Bras Cardiol 2011; 96(2): 24-26.

8. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease, 2012. Arch Dis Child 2014; 99:74-83.

9. Ferronato AE, Ragazzi SB, Hirose M, Cardoso DM, Gilio AE. Kawasaki Disease: clinical experience in a university hospital. Rev Paul Pediatr 2011; 28(2): 148-54.

10. Golshevsky D, Cheung M, Burgner D. Kawasaki disease. The importance of prompt recognition and early referral. Aust Fam Physician 2003; 42(6): 473-476.

11. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up: Myocardial and vascular complications in adulthood. Am Coll Cardiol 2009; 54(21): 1911-1920.

12. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. Pediatrics 2003; 112: 495-501.

13. Kim DS. Kawasaki Disease. Yonsei Med J 2006; 47(6): 759-772.

14. Kocabas BA, Kicali MM, Romoglu MG, Tutar E, Fitoz S, Ciftci E, *et al*. Recurrent Kawasaki Disease in Child With Retropharyngeal Involvement. A case Report and Literature Review. Medicine 2014; 93(29): 1-4.

15. Kontopoulou TK, Kontopolou DG, Vaidakis E, Mousoulis GP. Adult Kawasaki disease in European patient: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2015; 75(9): 2-7.

16. Kuwabara M, Yashiro M, Kotani K, Tsuboi S, Ael R, Nakamura Y, *et al.* Cardiac Lesions and Initial Laboratory Data in Kawasaki Disease: a Nationwide Survey in Japan. J Epidemiol 2015; 25(3): 189-193.

17. Manlhiot C, Yeung RSM, Clarizia NA, Chahal N, McCrindle BW. Kawasaki Disease at the Extremes of the Age Spectrum. Pediatrics 2009; 124(3): 410-415.

18. Meissner HC, Leung DY. Kawasaki syndrome: where are the answers? Pediatrics 2003; 112(3): 672-6.

19. Moore A, Harnden A, White RM. Recognising Kawasaki disease in UK primary care: a descriptive study using the Clinical Practice Research Datalink. Br J Gen Pract 2014; 64 (625): 477-483.

20. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, *et al*. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. Nat Genet 2008; 40(1): 35-42.

21. Passos SD, Okumura AC, Uchida M, Costa VL. Diagnostic Accuracy of the Clinical Findings in Kawasaki disease. Rev Ciên Méd [Campinas] 2006; 15(6): 531-537.

22. Rizk SR, Said GE, Daniels LB, Burns JC, Said H, Sorour KA, *et al*. Acute Myocardial Ischemia in Adults Secondary to Missed Kawasaki Disease in Childhood. Am J Cardiol 2015; 115(4): 423-427.

23. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. Expert Rev Anti Infect Ther 2010; 8(2): 197-203.

24. Rowley AH. Kawasaki Disease: Novel insights into Etiology and Genetic Susceptibility. Ann Rev Med 2011; 62: 69-77.

25. Rozo JC, Jefferies JL, Eidem BW, Cook PJ. Kawasaki Disease in the Adult: A case Report and Review of the Literature. Tex Heart Inst J 2004; 31(2): 160-164.

26. Senzaki H. The pathophysiology of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: Role of Matrix Metalloproteinases. Arch Dis Child 2006; 91: 847-851.

27. Silva MEP. Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da Doença de Kawasaki no Hospital Infantil Joana de Gusmão: estudo de 25 anos. Florianópolis. Monografia [Graduação em Medicina] - Universidade Federal de Santa Catarina; 2006.

28. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. Clin Exp Immunol 2011; 164(1). 20-22.

29. Tincopa-Wong OW. Enfermedad de Kawasaki. Dermatol Peru 2000; 10(1): 42-52.

30. Wei CC, Lin CL, Kao CH, Liao YH, Shen TC, Tsai JD, *et al*. Increased risk of Kawasaki disease in children with common allergic diseases. Ann Epidemiology 2014; 24: 340-343.

31. Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M, Burns JC, Shulman S, Baker AL, *et al*. Performance of 2004 American heart Association Recommendations for Treatment of Kawasaki Disease. Pediatrics 2010; 125(2): 234-241.

32. Yu JJ. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease. Korean J Pediatr 2012; 55(3): 83-87.

X. ANEXOS

ANEXO I

FICHA DE REGISTRO DOS CASOS

1. Número do caso	
DADOS BIBLIOMÉTRICOS	
2. Resumo de congresso ou outro texto sem acesso ao trabalho completo? (0-não; 1- sim)	
3. Ano da publicação	
4. Número de casos no artigo?	
DADOS GERAIS DO CASO	
5. Idade (em anos)? (0- se menor de 12meses; 999-não-registrado)	
6. Sexo (0-feminino; 1-masculino; 2- indeterminado, ambígua ou situação semelhante; 99-não-registrado)	
7. Grupo racial (0-branco; 1-mulato; 2-negro; 3-de origem asiática; 9- não registrado)	
8. Procedência (estado brasileiro)? (99-não registrado), codificação posterior, especificar?	
9. Antecedentes mórbidos? (0–não; 1-sim (especificar); 99–não houve registro). Se sim:	
10. Outras informações do paciente? (especificar); 99-se não houve registro:	
QUADRO CLÍNICO INICIAL DO CASO (0-não ou negativa; 1-sim ou positiva; 9-não registrado)	
11. Febre sem determinação dos dias	
12. Febre persistente por mais de cinco dias	
13. Melhora da febre com antitérmicos	
14. Melhora da febre com antibióticos	
15. Melhora da febre com corticosteroides	
16. Exantema polimorfo	
17. Conjuntivite bilateral sem exsudação	
18. Língua em framboesa	
19. Edema	
20. Irritabilidade	
21. Mialgias	
22. Cefaleia	
23. Artralgias	
24. Petéquias	
25. Alterações nos lábios	
26. – Descreva quais? (codificação posterior):	

27. Alteração de cavidade oral	
28. – Descreva quais? (codificação posterior):	
29. Alterações nas extremidades	
30. – Descreva quais? (codificação posterior):	
31. Linfadenomegalia cervical	
32. – De maior tamanho, cm (99-não descrito):	
33. Outras cadeias de linfonodos comprometidas? (codificação posterior):	
34. Outros dados clínicos. Especifique (codificação posterior):	
EXAMES COMPLEMENTARES (considerar 1° exame)	
35. Hemoglobina (g/dL) (999-não registrado)	
36. Hematócrito (%)(99- não registrado)	
37. VHS (em mm, na 1° hora) (99- não registrado)	
38. Proteína C reativa (99- não registrado)	
39. Leucometria (/mm^3) (999999-não registrado	
40. Bastões (%) (99- não registrado)	
41. Neutrófilos (%) (99- não registrado)	
42. Linfócitos (%) (99- não registrado)	
43. Monócitos (%) (99- não registrado)	
44. Eosinófilos (%) (99- não registrado)	
45. Basófilos (%) (99- não registrado)	
46. Plaquetas (/mm^3) (999999-não registrado)	
47. AST (U/L) (9999-não registrado)	
48. ALT (U/L) (9999-não registrado)	
49. Albumina sérica (g/dL) (999-não registrado)	
50. Globulina sérica (g/dL) (999-não registrado)	
51. Tempo protrombina(s) (999-não registrado)	
52. TTPa(s) (999-não registrado)	
53. Outros exames (codificação posterior):	
EXAMES DE IMAGEM (0- normal; 1- alterado e sem especificações; 2- alterado com especificações; 99- não relatado	
54. Rx de tórax (especificar alteração):	
55. Ecocardiograma (especificar alteração):	
56. Eletrocardiograma (especificar alteração):	
57. Outros exames (especificar exame e alteração):	
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS REGISTRADOS E AFASTADOS: (0- não foram feitos; 99 não foram relatados)	
58. (codificação posterior):	
CONCLUSÕES	
59. Comprovada formação de aneurisma (0-Não; 1-Sim (descreva características); 99- não há registro):	

60. Condição de saída? (0-óbito; 1-alta; 99-não registrado)	
61. Tratamento (1- IVIG; 2- ácido acetilsalicílico; 3- IVIG + ácido acetilsalicílico; 9-não relatado)	
62. Tempo de internamento (em dias) (9999 – não relatado)	
63. Melhora rápida do quadro clínico com tratamento instituído (1-Sim; 2-Não; 9-não relatado)	

ANEXO II

PUBLICAÇÕES EXCLUÍDAS

Referência: **Autor (ano)**	**Critérios de exclusão**
Atik E. Caso 1/2012 - Homem de 55 Anos, com Aneurismas Múltiplos de Artérias Coronarianas por Doença de Kawasaki. ArqBrasCardiol. 2012;98(1).	Por se tratar de uma complicação da doença de Kawasaki, porém não são descritos sinais e sintomas da desta DK.
Momolli MK, Castro JL, Pretto S, Sato D, Seibel CP, Duda N, *et a*l. Calcified Aneurysms in Coronary Arteries of 48-year-old. Arq Bras Cardiol. 2001; 76(3): 258-60.	Paciente teve a doença de Kawasaki no passado, porém não são descritos aqui sinais e sintomas clínicos da DK.
Ferronato AE, Ragazzi SB, Hirosi M, Cardoso DM, Gilio AE. Doença de Kawasaki: experiência clínica em hospital universitário. Rev Paul Pediatr. 2010; 28(2): 148-54.	Por se tratar de uma revisão de casos, onde não são descritos variáveis dos pacientes como idade, sexo, cor e procedência, além de que sinais e sintomas da DK não são referenciados a cada paciente.
Almeida RG, Goldenzon AV, Rodrigues MCF, Sztajnbok FR, Elsas MICG, Oliveira SKF. Perfil da doença de Kawasaki em crianças encaminhadas para dois serviços de reumatologia pediátrica do Rio de Janeiro, Brasil.Rev BrasReumatol. 2010; 50(5): 529-38.	Por descrever grupo de populações com diagnóstico da DK, mas não descrever variáveis como idade, sexo, cor e procedência, além de que sinais e sintomas da doença não são referenciados a cada paciente.
Castro PA, Urbano LMF, Costa IMC. Doença de Kawasaki. AnBrasDermatol. 2009; 84(4): 317-31.	Por não se tratar de relato de caso que descreva variáveis como idade, sexo, cor e procedência, além de sinais e sintomas da DK.
Alves NRM, Magalkães CMR, Almeida RFR, Santos RC, Galdolf L, Pratesi R. Estudo prospectivo das complicações da doença de Kawasaki: análise de 115 casos. Ver AssocMed Bras. 2011; 57(3): 299-305.	Por se tratar de estudo prospectivo de casos, onde não descreve variáveis como idade, sexo, cor e procedência, além de não definir os sinais e sintomas da DK para cada indivíduo.
Tavares AC, Bocchi EA, Guimarães GV. Endothelial function in pre-pubertal children at risk of developing cardiomyopathy: a new frontier. CLINICS. 2012; 67(3): 273-278.	Por não ter como tema principal a descrição da doença de Kawasaki.